UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HAUTTALGSEKRETION DES MENSCHEN UNTER CYTOSTATISCHER BEHANDLUNG

---

von

Stefan Weidner

aus Nürnberg

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535725_0012

Aus der Medizinischen Klinik
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HAUTTALGSEKRETION DES MENSCHEN UNTER CYTOSTATISCHER BEHANDLUNG

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von Stefan W e i d n e r
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg

Dekan: Professor Dr.med.Dr.med.dent.G. Steinhardt
Referent: Professor Dr.med. N. Henning
Tag der mündlichen Prüfung: 9. Februar 1966

Meiner Frau
in Dankbarkeit
gewidmet

I n h a l t

Einleitung 1
Methodik 5
Ergebnisse 7
Diskussion 13
Zusammenfassung 21
Literaturverzeichnis 22

Unter Hautoberflächenfett verstehen wir die ätherlöslichen Substanzen auf der Oberfläche der Haut. Es besteht überwiegend aus dem Sekret der Talgdrüsen. Zusätzlich mischen sich in geringem Maße noch die bei der kontinuierlichen Epithelabschilferung entstehenden Zellfette hinzu.

Die Talgdrüsen als Ausstülpungen der Haarfollikel bestehen aus mehrschichtigem Epithel (Abb.1). Durch fortlaufende Mitosen bilden sich in den peripheren Anteilen kontinuierlich neue Zellagen, die lumenwärts weitergeschoben werden und zunehmend verfetten. Allmählich geht die Zellstruktur verloren, und es findet sich zum Ausführungskanal der Drüse hin nur eine fettige strukturlose Substanz, das Talgdrüsenfett oder der Talg. Der Sekretionsmodus ist demnach holokriner Art.

Seiner chemischen Natur nach ist das Oberflächenfett ein heterogenes Stoffgemisch. An der Zusammensetzung beteiligen sich hauptsächlich Neutralfette, freie und veresterte Fettsäuren, Wachse, Cholesterin und Squalen. Über die genaue chemische Zusammensetzung und die Physiologie der Talgbildung und Talgsekretion liegen zahlreiche Untersuchungen vor (7, 8, 9, 13, 22, 33, 35, 47, 57)

Abb.1: Multilobuläre Talgdrüsen, deren undifferenzierte Talgdrüsenzellen punktiert dargestellt sind (53).

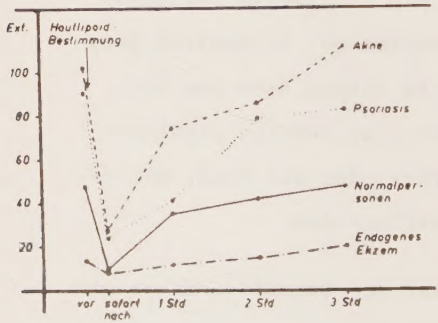


Abb.2: Hautlipoidregeneration bei einigen Dermatosen (53).

Die Fettkonzentration der Hautoberfläche, ausgedrückt in γ/cm^2, wechselt stark über den einzelnen Körperabschnitten. Sie ist auf der Stirn am größten, auf der Haut der Extremitäten am geringsten, während die Haut des Stammes eine Mittelstellung einnimmt. Jedoch auch hier können regelmäßige Konzentrationsunterschiede festgestellt werden, indem von der vorderen und hinteren Schweißrinne aus gegen die seitlichen Rumpfteile hin die Konzentration abnimmt (15, 16). Andererseits ist bekannt, daß die Fettkonzentration über einem bestimmten Hautareal beim gleichen Individuum nahezu konstant ist.

Der eigentliche Reiz für die Talgsekretion ist die Entblößung der Hautoberfläche von Fett. Dieses wird nach Entfernen des Oberflächenfettes schnell wieder regeneriert. Die zur vollständigen Lipidregeneration angegebenen Zeiten liegen zwischen wenigen Minuten bis zu 3 Stunden (1o, 16, 42, 51, 59). Abb. 2 gibt die Lipidregeneration bei Normalpersonen und verschiedenen Hautkranken in Abhängigkeit von der Zeit wieder.

Die Talgsekretion ist in hohem Maße hormonell gesteuert. Besonders deutlich ist hier der Einfluß der Sexualhormone. Es findet sich ein typischer Anstieg der Talgsekretion in der Pupertät, ein Abfall während der Menstruation und ein niedriger Fettspiegel im Klimakterium und bei Kastraten (6, 15, 16, 23, 28, 32, 37, 39, 46). Tierexperimentelle

Untersuchungen ergaben eine Beeinflussung der Talgsekretion durch Sexualhormone, in dem Testosteron und Progesteron stimulierten, Oestrogene hemmten (14, 19, 2o, 21, 44). Unter Behandlung mit anabolen Hormonen (Dianabol u.a.) wurde beim Menschen eine vermehrte Talgbildung beobachtet (54).

Inwieweit auch nervale Faktoren an der Talgsekretion beteiligt sind, konnte bisher nicht sicher entschieden werden. Einige klinische Befunde und experimentelle Ergebnisse sprechen hierfür, nach anderen Untersuchungen läßt sich kein Zusammenhang zwischen Nervensystem und Talgdrüsentätigkeit erkennen (23, 31, 35, 36, 4o).

Über die Einwirkung pharmakologisch wirksamer Substanzen auf die Talgbildung ist nur wenig bekannt. Unter Luminal in höherer Dosierung fand sich ein kurzzeitiger Anstieg, unter Phenothiazin (Atosil) ein deutlicher Abfall der Hautfettwerte. Offenbar handelt es sich um Beeinflussung entsprechender Zentren des Hirnstammes (53.)

Offengeblieben ist aber bisher die Frage, ob cytostatisch wirksame Medikamente die Talgsekretion des Menschen zu beeinflussen vermögen. Dies ist insofern zu erwarten, als unter cytostatischer Therapie häufig Haarausfall beobachtet wird und zwischen Talgdrüsen und Haarfollikel enge anatomische Beziehungen bestehen und in den basalen Zell-

lagen der Talgdrüse wie am Haarbulbus dauernd zahlreiche Mitosen ablaufen.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Einfluß von Cytostatica, besonders des Cyclophosphamids (Endoxan) auf das Hautoberflächenfett. Es wird eine deutliche aber reversible Hemmwirkung demonstriert.

M e t h o d i k

Die Untersuchungen wurden am Oberflächenfett der Stirn vorgenommen, da die Stirnhaut den höchsten Fettspiegel aufweist und in geringem Ausmaß äußeren Einflüssen unterliegt.

Bei den untersuchten Personen handelte es sich um Patienten mit malignen Tumoren. Die Mehrzahl erhielt während der Untersuchungsperiode eine ein- oder mehrmalige intravenöse Applikation von Cyclophosphamid (sog.Endoxan-Stoßtherapie), in einer Dosierung von 2oo bis 2ooo mg. In einigen Fällen wurde eine orale Cytostatica-Therapie vorgenommen. Die hierbei zur Anwendung gekommenen Cytostatica und ihre Dosierung sind aus Tab. 4 ersichtlich. Durch Mehrfachbestimmungen vor Gabe des Cytostaticums wurde die Konstanz der Oberflächenfettkonzentration ermittelt. Die Patienten wurden angewiesen, 12 Stunden vor Entnahme des Hautfettes die Stirn nicht zu waschen und keine Kosmetika zu verwenden. Ein Nichtbefolgen der Anweisungen konnte durch starke Schwankungen in der Leerperiode festgestellt werden. Solche Patienten schieden für weitere Untersuchungen aus.

P r i n z i p

Durch Einpipettieren von Petroläther in einen beidseitig offenen, auf die Stirnhaut aufgesetzten, Glaszylinder wurden die fettlöslichen Substanzen eines circumscripten Hautareals direkt eluiert. Nicht fettlösliche Verunreinigungen

der Hautoberfläche (Schuppen etc.) wurden durch Filtration mit kleinporigen Filtern vom Eluat getrennt. Nach Einpipettieren des filtrierten Petroläthers in Wägeschälchen wurde der flüchtige Äther bis zur Trockne im Vakuum eingedampft und die zurückbleibende Fettmenge gravimetrisch bestimmt.

Reagentien und erforderliche Materialien:

1. Petroläther p.a. (56°C)
2. Calciumchlorid (Substanz) für Exsikkator
3. Glaszylinder zur konstanten Begrenzung des zu untersuchenden Hautareals
4. Exsikkator, Trichter, Filtrierpapier (Blauband, Schleicher-Schüll Nr. 1575)
5. Wasserstrahlpumpe
6. Analysenwaage (Mettlerwaage)

Ausführung der Bestimmung:

Der auf beiden Seiten offene Glaszylinder wurde auf die Stirn fest aufgedrückt, so daß ein allseitig dichter Randschluß mit der Stirnhaut gewährleistet war. Anschließend wurden 1o ml Petroläther durch Einpipettieren in den Zylinder gebracht und die Flüssigkeit unter leichtem Bewegen des Glasgefässes 2 Minuten mit der Hautoberfläche in Kontakt belassen. Nach Entnahme des Petroläthers mit der

Pipette wurde die Flüssigkeit sogleich in ein vorher gewogenes, bereitstehendes Gläschen filtriert. Anschließend wurde der Petroläther im evakuierten Exsikkator verdampft. Am Boden und an den Wänden des Gläschens bildete sich eine makroskopisch sichtbare Fettschicht. Nach Erreichen von Gewichtskonstanz wurden die Gläschen auf einer Mettlerwaage mit einer Meßgenauigkeit von ± 5o Gamma gewogen. Jedem Versuch lief eine Leermessung parallel und diese Leerwerte wurden in der Berechnung des Lipidspiegels berücksichtigt. Der Lipidspiegel errechnete sich nach der Formel:

$$\frac{\text{Fettgewicht (Gamma)}}{\text{Hautfläche (cm}^2\text{)}} = \text{Lipidspiegel } (\gamma/\text{cm}^2)$$

Ergebnisse:

Mit der vorstehend beschriebenen Methode wurden 169 Hautoberflächenfettbestimmungen bei 2o Tumorpatienten vorgenommen. Bei zwei Patienten mußten die Untersuchungen wegen Exitus letalis, bei drei Patienten wegen Nichteinhaltens der Versuchsbedingungen vorzeitig abgebrochen werden. Da bei einigen Kranken die Untersuchungen während wiederholter Cytostaticagabe erneut vorgenommen werden konnten, ergab sich eine Gesamtzahl von 22 auswertbaren Untersuchungsreihen. Hiervon entfielen auf eine intravenöse Endoxan-Stoßtherapie 18 Fälle, auf eine orale Cytostaticatherapie 4 Fälle.

Oberflächenfett und Leukozyten nach einmaliger hochdosierter Cyclophosphamid-Stoßtherapie.

In 16 von 18 Untersuchungsreihen zeigte sich ein deutlicher Abfall des Oberflächenfettspiegels. Bei einer ergab sich keine wesentliche Änderung und nur im Fall einer schwer kachektischen Tumorpatientin mit Glutaealsarkom, die unter fortlaufender Infusionstherapie und Anabolica stand, war ein mäßiger Anstieg des Oberflächenfettes zu verzeichnen (Tab. 1).
Gegenüber den Ausgangswerten ergaben sich Abnahmen des Oberflächenfettes im Mittel bis zu 50 Gamma pro cm^2 Stirnhaut, entsprechend 38 % der Ausgangswerte. Im Extremfall konnte ein Sturz der Fettwerte um 168 Gamma ermittelt werden. Dies entspricht einem Abfall um 66 % bezogen auf den mittleren Ausgangswert.

Die Änderung des Oberflächenfettspiegels nach Cytostaticum erfolgte in auffallend kurzer Zeit. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (Abb. 3, Tab. 2) erreichten die Fettwerte bereits nach 1 bis 3 Tagen ihren niedrigsten Wert. Der Wiederanstieg erfolgte ebenfalls in wenigen Tagen, so daß sich 7 bis 9 Tage nach Therapiebeginn die Fettkonzentrationen auf der Stirnhaut wieder auf dem Ausgangsniveau befanden.

Erwähnung bedarf noch die Beobachtung, daß Patienten mit stärkeren Beschwerden nach Cyclophosphamidgaben, wie Nausea oder Erbrechen, häufig einen besonders kräftigen Haut-

Änderung des Hautoberflächenfettes unter

Versuchs-nummer	Patient			Diagnose	Endoxando-sis in mg
1	Pl.J.	o	72 Jhr.	Bronchial-carcinom	2oo
2	Pl.J.	o	72 Jhr.	Bronchial-carcinom	8oo
3	K.S.	o	49 Jhr.	Mamma-carcinom	8oo
4	K.J.	o	42 Jhr.	Mamma-carcinom	8oo
5	E.W.	o	64 Jhr.	Lymphogranu-lomatose	1ooo
6	Sch.M.	o	75 Jhr.	Magen-carcinom	1ooo
7	G.L.	o	33 Jhr.	Retothel-sarkom	12oo
8	W.G.	o	48 Jhr.	Adeno-carcinom	12oo
9	W.G.	o	48 Jhr.	Adeno-carcinom	15oo
1o	Sch.A.	o	74 Jhr.	Retothel-sarkom	15oo
11	Sch.A.	o	74 Jhr.	Retothel-sarkom	15oo
12	Sch.A.	o	74 Jhr.	Retothel-sarkom	15oo
13	H.F.	o	52 Jhr.	Glutaeal-sarkom	18oo
14	H.L.	o	41 Jhr.	Retothel-sarkom	18oo
15	H.L.	o	41 Jhr.	Retothel-sarkom	18oo
16	H.L.	o	41 Jhr.	Retothel-sarkom	18oo
17	J.A.	o	66 Jhr.	Bronchial-carcinom	2ooo
18	J.A.	o	66 Jhr.	Bronchial-carcinom	2ooo

Tabelle 1

einmaligen, hohen i.v. Endoxandosen

Oberflächenfettspiegel		maximale Fettspiegeländerung		Zeitpunkt max. erniedrigten Fettspiegels (Tage nach Endoxangabe)
vor der Behandlung	nach der Behandlung	in /cm^2	in %	
1o8	52	- 56	- 52	1
52	26	- 26	- 5o	2
163	98	- 65	- 4o	5
184	144	- 4o	- 22	1
88	83	- 5	- 6	2
55	31	- 24	- 43	2
183	124	- 59	- 32	6
51	21	- 3o	- 55	5
66	4o	- 26	- 4o	5
67	35	- 32	- 48	6
39	29	- 1o	- 26	2
72	49	- 23	- 32	3
11o	125	+ 15	+ 15	9
18o	116	- 64	- 36	1
295	151	-144	- 49	2
32o	152	-168	- 52	2
19o	65	-125	- 66	6
75	37	- 38	- 5o	3

Verhalten des Hautoberflächenfettes nach einmaliger i.v.Endoxanbehandlung

Versuchs-nummer	Patient	Diagnose	Endoxando-sis in mg	Änderung des Oberflächenfettes in % der mittleren Ausgangswerte		
				1 – 3	4 – 6	7 – 9 Tage
1	Pl.J. o 72 Jhr.	Bronchial-carcinom	2oo	– 52	– 52	–
2	Pl.J. o 72 Jhr.	Bronchial-carcinom	8oo	– 5o	– 25	+ 8
3	K.S. o 49 Jhr.	Mamma-carcinom	8oo	– 4o	+ 16	– 16
4	K.J. o 42 Jhr.	Mamma-carcinom	8oo	– 22	– 3	– 9
5	E.W. o 64 Jhr.	Lymphogranu-lomatose	1ooo	– 6	+ 1	+ 18
6	Sch.M. o 75 Jhr.	Magen-carcinom	1ooo	– 49	– 2o	– 2o
7	G.L. o 33 Jhr.	Retothel-sarkom	12oo	–	– 32	– 9
8	W.G. o 48 Jhr.	Adeno-carcinom	12oo	– 55	– 45	+ 17
9	W.G. o 48 Jhr.	Adeno-carcinom	15oo	– 4o	– 24	–

Fortsetzung zu Tabelle 2

Versuchs-nummer	Patient	Diagnose	Endoxando-sis in mg	Änderung des Oberflächenfettes in % der mittleren Ausgangswerte		
				1 - 3	4 - 6	7 - 9 Tage
1o	Sch.A. o 74 Jhr.	Retothel-sarkom	15oo	-	- 48	- 37
11	Sch.A. o 74 Jhr.	Retothel-sarkom	15oo	- 26	- 8	+ 41
12	Sch.A. o 74 Jhr.	Retothel-sarkom	15oo	- 32	+ 23	- 5
13	H.F. o 52 Jhr.	Glutaeal-sarkom	18oo	- 1	+ 13	- 9
14	H.L. o 52 Jhr.	Retothel-sarkom	18oo	- 36	- 11	+ 5o
15	H.L. o 41 Jhr.	Retothel-sarkom	18oo	- 49	- 36	- 31
16	H.L. o 41 Jhr.	Retothel-sarkom	18oo	- 32	- 38	- 5o
17	J.A. o 66 Jhr.	Bronchial-carcinom	2ooo	- 6	- 56	- 66
18	J.A. o 66 Jhr.	Bronchial-carcinom	2ooo	-	- 5o	+ 53

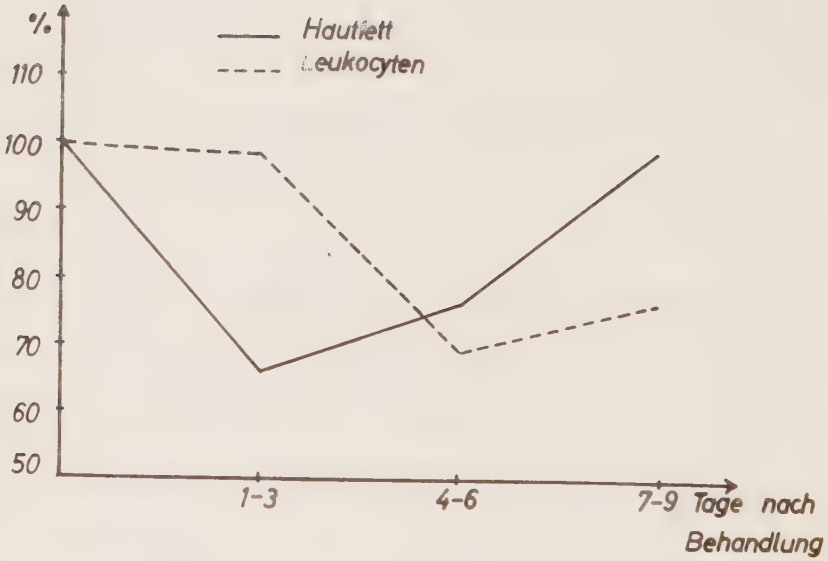


Abb.3: Verhalten des Hautoberflächenfettes und der Leukozyten nach einmaliger Endoxanbehandlung.
(Angaben in % der Ausgangswerte vor der Behandlung)

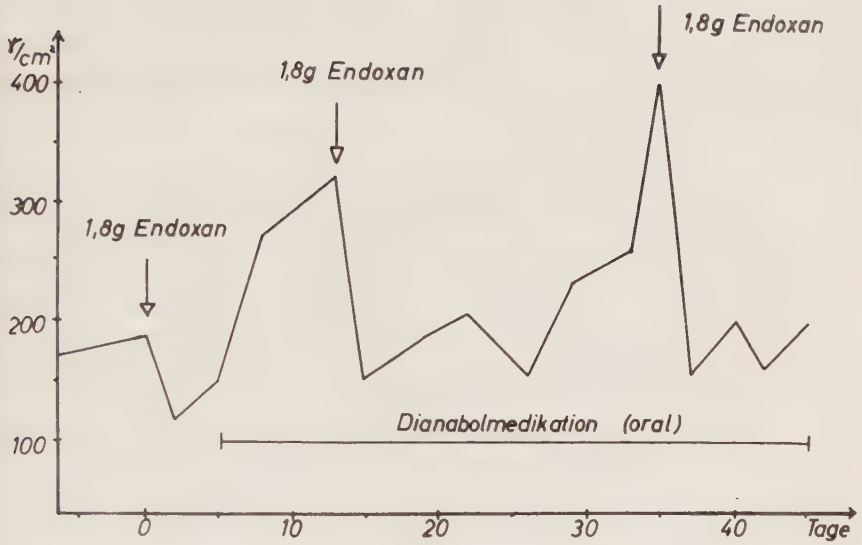


Abb.4: Verhalten des Hautoberflächenfettes unter Endoxan-stoßtherapie bei gleichzeitiger Dianabolmedikation.

fettsturz zeigten. In diesen Fällen ist offenbar die individuelle Toleranzdosis erreicht. Auch von klinisch-therapeutischer Seite ist empfohlen worden, um optimale Hemmwirkungen am Tumor zu erzielen, bis zur Toleranzgrenze zu dosieren.

Da in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte, daß unter Behandlung mit anabolen Hormonen ein Anstieg des Oberflächenfettes auftritt (54), schien es von Interesse, das Verhalten des Fettspiegels unter Cyclophosphamid mit und ohne anabolen Hormonen zu vergleichen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Kollektiven ließ sich bisher nicht nachweisen. Zumindest ließ sich aber zeigen, daß anabole Hormone in einer Dosierung bis zu 4 x 5 mg (Dianabol) den cytostatischen Effekt an den Talgdrüsen nicht aufheben (Tab. 3).
Es bleibt jedoch zu beachten,daß in Einzelfällen (Abb. 4) die Ausgangswerte vor Therapiebeginn in der Erholungsphase nach Endoxan signifikant überschritten wurden. Die endgültige Klärung dieser Frage muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Außer den Untersuchungen des Oberflächenfettes wurde das Verhalten der Leukozyten kontrolliert. Der bekannte Leukozytensturz ging zeitlich nicht dem Absinken der Fettwerte parallel. Während die niedrigsten Fettwerte bereits innerhalb der ersten drei Tage erreicht wurden, sanken die Leu-

kozyten erst später ab, wobei die niedrigsten Leukozytenwerte überwiegend zwischen dem 4. bis 6. Tag zu verzeichnen waren (Abb. 3). Ein unterschiedliches Verhalten zwischen Oberflächenfett und Leukozyten fand sich aber auch in der Regenerationsphase. Das Oberflächenfett erreichte innerhalb von 1o Tagen wieder die Ausgangswerte, während die Leukozyten in diesem Zeitraum noch erheblich verminderte Werte zeigten. Trotz der zeitlichen Verschiebung zwischen Leukozyten- und Oberflächenfettsturz war der prozentuale Abfall von Hautfett und Leukozyten annähernd gleich. Das Oberflächenfett fiel im Mittel nach 1 bis 3 Tagen um 33 %, die Leukozyten fielen nach 4 bis 6 Tagen um 31 % (Abb. 3).

Aus klinischen Gründen war es nicht möglich, bei allen Kranken eine gleiche Cytostaticumdosis zu verabfolgen. Eine Dosis-Wirkungsrelation läßt sich an dem gegebenen Zahlenmaterial nicht aufstellen. Es sollte jedoch bedacht werden, daß bei der hier angewandten Stoßtherapie grundsätzlich relativ große Dosen verabfolgt werden, im allgemeinen ab 8oo mg. Ob im Bereich geringerer Dosierungen Dosis-Wirkungsabhängigkeiten nachweisbar sind, muß offenbleiben, da eigene Erfahrungen mit geringer Dosierung und vergleichbarer Methodik nicht vorliegen.

Tabelle 3

Verhalten der mittleren Hautoberflächenwerte nach Cytostaticabehandlung

(Änderung in % der mittleren Ausgangsfettwerte)

	n	Tage nach der Behandlung 1 - 3	4 - 6	7 - 9
Endoxan i.v. ohne Anabolica	11	- 41 [+8 - (-55)]	- 31 [-23 - (-56)]	+ 3 [+77 - (-66)]
Endoxan i.v. mit Anabolica	7	- 36 [-6 - (-53)]	- 13 [+16 - (-38)]	- 8 [+50 - (-50)]
oral gegebene Cytostatica	4	- 9 [+33 - (-28)]	- 20 [-15 - (-00)]	+ 11 [+45 - (-21)]

Verhalten des Hautoberflächenfettes unter oraler Cytostaticatherapie

Zeit in Tagen	Patient: K.B. ♂ 42 Jhr. Lymphogranulomatose		Patient: L.P. ♂ Bronchialcarcinom		Patient: W.L. ♂ 6o Jhr. Leukämie		Patient: K.P. ♂ 72 Jhr. Mammacarcinom	
	Natulan Kapseln	Oberflächenfett /cm²	Natulan Kapseln	Oberflächenfett /cm²	Leukeran mg	Oberflächenfett /cm²	Endoxan mg	Oberflächenfett /cm²
vor der Behandlung		44		1o7		2o4		181
Tage nach Behandlung								
1 und 2	1,2	59	1,2	-	1o	148	1oo/1oo	154
3 und 4	3,4	-	3,4	11o	5	174	1oo/2oo	154
5 und 6	5,o	18	5,5	89	2	-	2oo/2oo	-
7 und 8	7,8	67	5,5	147	5	162	2oo/-	21o
9 und 1o	8,8	62	5,5	-	-	1oo	-	287
11 und 12	8,8	-	5,5	131	-	2oo	-	298
13 und 14	8,8	52	5,5	147	-	-	-	275
15 und 1o	-	-	5,5	15o	-	-	-	-

Oberflächenfett und Leukozyten nach oraler Cytostaticatherapie

Das Verhalten des Oberflächenfettes unter oraler Cytostaticatherapie konnte nur an 4 Patienten untersucht werden. Es kamen dabei folgende Cytostatica zur Anwendung: Natulan (ein Methylhydrazinderivat in 2 Fällen; Leukeran (Chlorambucil) und Endoxan (Cyclophosphamid) je 1 Fall.

Aus Tab. 4 ist ersichtlich, daß bestenfalls anfänglich eine Verminderung der Talgsekretion erfolgt. Im weiteren Verlauf steigt selbst bei Weiterführung der oralen Cytostaticatherapie der Hautfettspiegel rasch wieder an. In 3 der 4 Fälle ist sogar ein Anstieg über die Ausgangswerte zu verzeichnen. Ob das kurzzeitige Absinken des Hautfettspiegels mit der cytostatischen Therapie in Zusammenhang steht und evtl. im Sinne eines initialen Effektes gewertet werden kann, oder zufallsbedingt ist, läßt sich anhand der bisher vorliegenden Ergebnisse noch nicht entscheiden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Die quantitative Betrachtung des Hautfettsturzes unter Cyclophosphamid läßt erkennen, daß die Talgschicht auf der Haut sich zwischen 1o und fast 17o γ/cm^2 verminderte. Der prozentuale Abfall streut dabei weniger als die absoluten Fettwerte. Es besteht eine direkte Relation des

Fettsturzes nach Cyclophosphamid in Abhängigkeit von dem Ausgangsfettspiegel der Patienten (Abb. 5).
Bei Cytostaticabehandlung müssen wir demnach mit einem um so größeren Absinken der Hautfettwerte rechnen, je höher die Talgsekretion des Betreffenden ist.

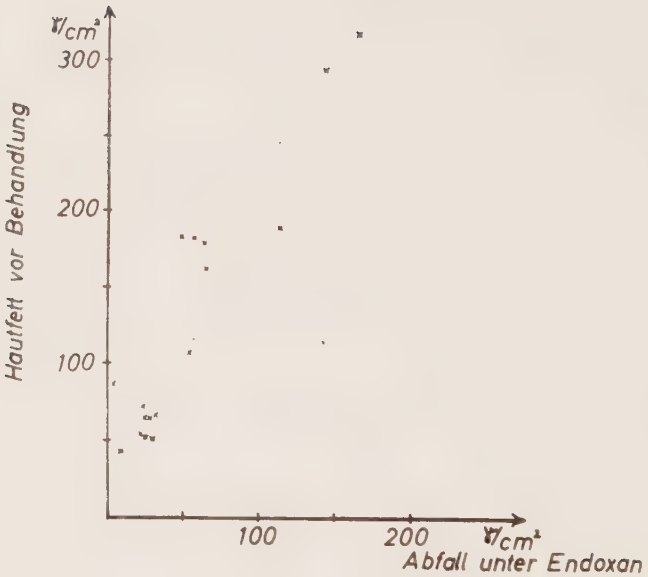
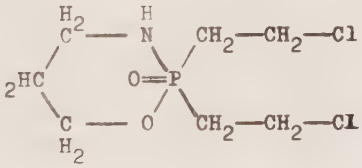


Abb.5: Abfall des Oberflächenfettes unter Endoxan in Abhängigkeit vom Ausgangsfettspiegel.

D i s k u s s i o n

Es konnte gezeigt werden, daß durch das Cytostaticum Cyclophosphamid die Talgsekretion signifikant eingeschränkt wird.

Chemisch handelt es sich beim Cyclophosphamid um einen Phosphamidester des N-Lost, dem folgende Strukturformel zukommt:



Cyclophosphamid wird erst im Körper in die wirksame Form umgewandelt. Sein cytostatischer Effekt beruht wie bei vielen anderen Cytostatica, auf einer Übertragung labiler Alkylreste auf Nukleinsäuren in Tumorzellen, wodurch diese funktionell geschädigt werden.

Da Cyclophosphamid intravenös in hoher Dosierung bis 1,o g und mehr in einer Dosis verabfolgt werden kann, eröffneten sich Möglichkeiten, die Talgsekretion des Menschen unter definierten Versuchsbedingungen, d.h. einer nach Dosis und Zeit bekannten Cytostaticumapplikation, messend zu verfolgen.

Nach den mitgeteilten Befunden kam es im Anschluß an den Cyclophosphamidstoß zu einem Absinken des Hautoberflächenfettes um etwa 3o % (Mittelwert)

Als wesentlich für den Grad des Abfalls der absoluten Fettwerte (γ/cm^2 Hautfläche) erwies sich die Ausgangsfettkonzentration. Man muß unter der cytostatischen Therapie demnach mit einem umso größeren Fettsturz auf der Haut rechnen, je höher die Ausgangsfettwerte liegen. Andererseits kam es auch bei Patienten mit ungewöhnlich niedrigen Oberflächenfettmengen, unabhängig von der Cytostaticumdosis, zu keinem völligen Sistieren der Talgbildung, auch nicht zeitweise. Es ist anzunehmen, daß ähnlich wie es Braun-Falco (3) am Haarausfall beobachtete, immer nur ein Teil der Zellen vom Cytostaticum beeinträchtigt wird, während andere Zellen über eine Resistenz verfügen, über deren Ursache wir keine Vorstellungen haben. In der Arbeit von Braun-Falco (3) ist über das histologische Verhalten der Talgdrüsen nicht berichtet worden.

Unerwartet war, nach den Kenntnissen über das Verhalten anderer unter Mitose befindlicher Gewebe, wie z.B. das Knochenmark, der schnelle Abfall des Hautfettes. Eine Reihe von Patienten zeigte bereits nach einem Tag ein kräftiges Absinken. Im Mittel wurden die niedrigsten Werte innerhalb der ersten drei Tage gemessen. Da die holokrine Talgdrüse kontinuierlich sezerniert und wir durch Entblößen der Hautoberfläche von Fett die Drüse zwingen, ihre Leistungsreserven zu offenbaren, bietet sich uns erstmals die Möglichkeit am Menschen Auskünfte über die zeitabhängige Cytostaticumwirkung zu erhalten. Die Funktionseinschränkung geht

erfahrungsgemäß oft den histologischen Veränderungen voraus und das klinische Symptom des Haarausfalls ist naturgemäß erst nach länger zurückliegender Schädigung zu erwarten.
Auch die Leukopenie ist für die Frage, zu welchem frühestem Zeitpunkt die Zellschädigung auftritt, ungeeignet, da sich die Mitosehemmung der Knochenmarksstammzellen im peripheren Blut sicher erst mit einer gewissen Latenzzeit zu erkennen gibt.

Der bereits nach 24 Stunden nachweisbare Hemmeffekt an den Talgdrüsen erwies sich, wie auch an anderen Geweben, immer als reversibel. Nach 1 - 2 Wochen hatten die Drüsen meist wieder ihre alte Produktionskapazität erreicht.

Der Nachweis einer schnellen reversiblen Funktionsbeeinträchtigung der Talgdrüsen läßt dennoch die Frage offen, ob die gleichen Bedingungen auch für den malignen Tumor gelten. Es muß vorerst dahingestellt bleiben, ob die individuelle Ansprechbarkeit auf ein Cytostaticum grundsätzlich für alle Gewebe Gültigkeit hat, d.h. ob Patienten, die bereits bei relativ niedrigen Dosen eine Talgsekretionshemmung haben, auch besonders sensibel mit ihrem Tumorgewebe reagieren.

Der Vergleich zwischen Hautfettänderung und Leukozytenabsinken nach Cyclophosphamid ließ eine deutlich zeit-

lich voneinander abweichende Wirkung erkennen. Die Leukozyten sanken ungleich langsamer als der Hautfettspiegel ab und hatten ihre Tiefstwerte im Mittel 3 Tage später, d.h. etwa 1 Woche nach der Cytostatica-Applikation. Diese Befunde entsprechen den Mitteilungen anderer Autoren (25, 26, 27, 43, 52, 56). Ihr Wiederanstieg in der Erholungsphase verläuft gleichfalls gegenüber dem Hautfett deutlich verzögert.

Versucht man die cytostatische Hemmwirkung auf die Talgdrüsen zu deuten, so bietet die Besonderheit des Sekretionsmechanismus einen Anhaltspunkt zur Diskussion. Die Talgdrüse ist bekanntlich eine holokrin sezernierende Drüse. Wir kennen außerdem den ekkrinen und apokrinen Sekretionsmodus. Während bei den letzteren Sekretionstypen entweder das Sekretionsprodukt die Zellwand permeiert (ekkrin) oder ein Teil des Zytoplasmas abgestossen wird (apokrin), fällt beim holokrinen Sekretionsvorgang die gesamte Zelle der Verflüssigung anheim. Bei diesem Sekretionstyp wird demnach die Integrität der Zelle aufgehoben, was zu stetiger Zellneubildung und entsprechend hohen Mitoseraten zwingt. Da die Talgsekretion nach unserem Wissen während des ganzen Lebens pausenlos aufrecht erhalten wird und das Ausmaß der Fettproduktion von der Höhe der Mitosenrate des Talgdrüsenepithels abhängig ist, ist es naheliegend, daß Mitosegifte hier ähnlich wie am Knochenmark besonders deutlich wirksam werden.

Übersicht über die histochemisch darstellbaren Enzyme der Talgdrüsen unter besonderer Berücksichtigung der Transformation der abgestoßenen Zellen zu Fettkörpern

Fermente	indifferenzierte periphere Zellen	differenzierte verfettete Zellen	Talg im Ausführungsgang
Cytochromoxydase	+	+	ø
Bernsteinsäuredehydrogenase	+ +	+	ø
Monoaminoxydase	+ +	+	
Aminopeptidase	+ + +	+	+
-Glukoronidase	+	+	
Phosphorydase	+ + +	+	ø
Transglukosidase	+ + +	+	ø
saure Phosphatase	+ +	+	(+)
Esterasen:			
Esterase	+ +	+ +	+
Indoxylesterase	+	+	ø
Alkalische Phosphatase nur im Bereich der umgebenden Blutgefäße			
Cholinesterase fehlt in den umgebenden vegetativen Fasern			

Es muß offen bleiben, ob die Sekretionshemmung der holokrinen Talgdrüsen auch für andere Drüsen gilt. Untersuchungen hierüber sind lediglich über die Salzsäuresekretion des Magens unter Cyclophosphamid bekannt geworden (1).

Es ergab sich dabei, daß Cyclophosphamid im Gegensatz zu Stickstofflost keine Hemmwirkung auf die Belegzellen der Magenschleimhaut ausübte. Der Autor versuchte das unterschiedliche Ansprechen auf Cyclophosphamid und N-Lost dadurch zu erklären, daß Cyclophosphamid erst intracellulär unter Einwirkung von Phosphoamidasen in die wirksame Form umgewandelt werde, und dieses Ferment in den Zellen der Magenschleimhaut nur in geringen Mengen enthalten sei.

In histochemischen Untersuchungen der Haut konnte gezeigt werden, daß auch die peripheren Zellen der Talgdrüsen reichlich mit Enzymen ausgestattet sind, was auf einen umfangreichen Stoffwechsel hindeutet. Eine Übersicht der histochemisch nachgewiesenen Fermente zeigt Tab. 5, die von Stüttgen zusammengestellt wurde (53). Phosphoamidasen sind hier nicht erwähnt.
Aufgrund neuerer Untersuchungen über die Aktivierung des Cyclophosphamids wurde die Hypothese einer hydrolytischen Ringspaltung durch Phosphoamidasen wieder aufgegeben. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die in vivo-Umwandlung von

Tabelle 6

Haarausfall unter Cyclophosphamidtherapie

Zahl der behandelten Fälle	Dosierung von Cyclophosphamid in mg		Fälle mit Haarausfall in %
	Dosis/die	Gesamtdosis	
36	1oo - 2oo	-- - 4ooo	8,4
1o1	1oo - 2oo	-- - 8ooo	8
46	1oo - 3oo	5ooo - 6ooo	15
39	2oo - 4oo	2ooo - 5ooo	48
13o	2oo - 4oo	3ooo - 6ooo	21
36	4oo	6ooo - 1oooo	3o,5
98	2oo - 6oo	- 76ooo	25,5
65	2oo - 1ooo	3ooo - 6ooo	4o
46	1ooo - 15oo	-----	1oo
1oo	2ooo - 4ooo	-----	6o
5	4ooo	-----	1oo

Cyclophosphamid ein sauerstoffabhängiger Stoffwechselvorgang ist und daß der Umwandlungsprozeß bevorzugt in den Lebermikrosomen stattfindet (4, 5, 58).

Der Hemmeffekt auf die Talgsekretion findet seine Parallele in der bereits erwähnten Wirkung auf den Haarfollikel. Der reversible Haarausfall gilt als eine der regelmäßigsten Nebenwirkungen hochdosierter Cyclophosphamidtherapie. Talgdrüsen und Haarfollikel bilden eine enge anatomische und funktionelle Einheit, indem die Ausführungsgänge dieser Drüsen in den freien Follikelhals münden und das gebildete Sekret entlang dem Haarschaft die freie Oberfläche der Haut erreicht.
Nachdem die Hautfettuntersuchungen Grad und Dauer der Funktionsverminderung der Talgdrüse gezeigt haben, ist es von Interesse, das Verhalten des Haarwachstums mit den vorliegenden Befunden zu vergleichen.

Haarausfall wird sowohl bei Dauertherapie als auch nach Stoßtherapie beobachtet. Er tritt in der Regel nach 2 bis 3 Wochen auf, wobei nach den Angaben der Literatur innerhalb dieser Zeit mindestens 3 g Cyclophosphamid verabreicht wurden. Die Häufigkeit des Haarausfalls (Tab. 6) ist von den einzelnen Autoren recht unterschiedlich angegeben worden und schwankt in großen Bereichen (2, 11, 24, 3o, 38, 41, 43, 45, 49, 55, 56). Wenn auch nach den Angaben von Fichtner und Gregl (17) keine deutlichen

Dosisabhängigkeiten nachweisbar waren, so wird von der Mehrzahl der Beobachter die dosisabhängige Wirkung doch herausgestellt (34, 48, 50).

Der Haarausfall hat gewisse klinische Eigentümlichkeiten. Er ist grundsätzlich temporär und bildet sich nach Absetzen der Therapie zurück. Von Interesse ist, daß mehrere Autoren eine Rückbildung auch bei Weiterführung oder unwesentlicher Reduktion der Cytostaticadosen berichten. Betroffen von dem Haarausfall sind das Kopfhaar und die Gesichtsbehaarung, letztere offensichtlich weniger intensiv (34). Auch bei kompletten Alopezien blieben dagegen Wimpern, Augenbrauen, sowie die sekundäre Geschlechtsbehaarung unbeeinflußt.
Der Grad der Alopezie reicht von einem diffusen mäßigen Ausfall bis zur völligen Haarlosigkeit. In Einzelfällen wurden auch herdförmige, der Alopecia areata ähnliche, Ausfälle beobachtet (18). Bei Frauen scheint der Haarausfall häufiger als beim Mann zu sein (12). Es ist auch über Änderungen der Haarfarbe nach cytostatischer Behandlung berichtet worden (12, 29), wobei eine verstärkte Pigmentation überwog.

Auch eine Pigmentierung des Nagelbettes ist beschrieben worden. Messungen über Änderungen des Nagelwachstums liegen nicht vor. Gelegentlich ist auf eine Verlangsamung des Nagelwachstums hingewiesen worden.

Vergleicht man die Wirkungen cytostatischer Substanzen auf Haarfollikel und Talgdrüsen, so läßt sich für beide gemeinsam der zeitlich begrenzte Effekt erkennen. Während aber bereits nach 1 bis 3 Tagen die Talgsekretion meßbar vermindert ist, wird die Schädigung am Haarbalg erst nach Wochen durch Ausfallen der Haare manifest.

Die diskutierten Befunde bezogen sich bisher auf die einmalige, hochdosierte intravenöse Cyclophosphamid-Applikation. Weniger eindrucksvoll waren die Ergebnisse bei oraler Cytostaticamedikation. Es konnte nur eine anfängliche Verminderung der Talgsekretion festgestellt werden. Selbst bei Weiterführung der cytostatischen Therapie war ein länger dauernder Hemmeffekt nicht zu verzeichnen, in 3 der 4 Fälle erfolgte sogar ein Anstieg des Oberflächenfettspiegels über die ursprünglichen Ausgangswerte. Ob dieser Anstieg möglicherweise als Stimulierungseffekt bei niedrig dosierter Cytostatica-Applikation gedeutet werden kann, muß offen bleiben. Zur Beantwortung dieser Frage bedarf es noch weiterer eingehender Untersuchungen.

Zusammenfassung

Es wurde die Hauttalgsekretion des Menschen unter cytostatischer Behandlung bestimmt.
Das Hautoberflächenfett wurde unter definierten Bedingungen durch Elution mit Petroläther von der Stirn gewonnen und gravimetrisch bestimmt.

Nach intravenöser hochdosierter Cyclophosphamidzufuhr (Stoßtherapie) bei Carcinomkranken sanken die Oberflächenfettwerte innerhalb von 3 Tagen im Mittel um 3o bis 35 % ab. Der Hemmeffekt auf die Talgdrüsen war nur kurzzeitig. Nach 7 bis 9 Tagen waren die Ausgangswerte wieder erreicht.

Der Hemmeffekt an den Talgdrüsen ließ sich durch anabole Hormone nicht aufheben.

Die Änderung der Hauttalgsekretion unter oraler Cytostaticatherapie war weniger eindrucksvoll als bei hochdosiert intravenös verabreichtem Cyclophosphamid, in einigen Fällen wurde ein allerdings nicht signifikanter Anstieg gemessen.

Literaturverzeichnis

1. Baume, P.: Amer. J. Dig. Dis. 7, 915-291 (1962)

2. Blixenkrone-Möller, N.: Acta chir. scandinav. 119, 389-396 (1960)

3. Braun-Falco, O.: Arch. klin. u. exper. Dermatol. 212, 194-216 (1960)

4. Brock, N. und Hohorst, H.-J.: Arzneim.-Forsch. 13, 1021-1031 (1963)

5. Brock, N. und Hohorst, H.-J.: Internat. Kongr. Chemother. 1963 Stuttgt.; Verhandl. Bd. II, 1089-1091 (Thieme 1964)

6. Brun, R. und Grasset, N.: Dermatologica 116, 416 (1958)

7. Butcher, E.O. und Coonin, A.: J. Invest. Dermat. 12, 249 (1949)

8. Carrié, C.: Arch. Dermat. (Berlin) 173, 605 (1936) 188, 241 (1949/50), 180, 341 (1949)

9. Carrié, C.und Wüst, H.: Talg und Talgsekretion im Hdbch. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, in Vorbereitung

10. Carrié, C., Beyerhaus, G, und Hoops, E.H.: Arch. f. Dermat. 200, 360 (1955)

11. Casares, T.M. und Aboudara, V.: Semana Medica 68 (Argentin.) 257-258 (1961)

12. Dick. D.A.L. und Phillips, A.F.: Canad. M.A.J. 85, 974-986 (1961)

13. Dünner, M.: Dermatologica 93, 249 (1946)

14. Ebling, F.J.: J. of Endocrin. 5, 297-3o2 (1948)

15. Emanuel, S.: Acta dermato-vener. (Stockh.) 19, 1-18 (1938)

16. Emanuel, S.: Acta dermato-vener. 17, 444-456 (1936)

17. Fichtner, H.J. und Gregl, A.: Med. Welt 1962, 2457-2463

18. Foye, L.V., Chapman, Ch.G., Willett, F.M. und Adams, W.S.: Cancer. Chemother. Reports 6, 39-4o (196o)

19. Graaf, J.H., De.: Acta brev. Neerland, 13, 77 (1942)

2o. Hamilton, J.B. und Montagna, W.: Amer. J.Anat. 86, 191, (195o)

21. Haskin, D., Lasher, N. und Rothman, S.: J. Invest. Dermat. 2o, 2o7 (1953)

22. Hermann, F. und Prose, P.H.: J. Invest. Dermat. 16, 217 (1951)

23. Hodgson-Jones, J.S., Mackenna, R.M.B. und Wheatley, V.R.: Acta derm. venerol. 32, Suppl. 29, 155 (1952)

24. Hörst, H. und Nissen-Meyer, R.: Cancer Chemother. (Oslo) Rep. 9, 47-5o (196o)

25. Hörst, H. und Nissen-Meyer, R.: Cancer Chemother. Rep. 9, 51-55 (196o)

26. Hörst, H. und Nissen-Meyer, R.: Nordisk Medicin 66, 1291-1295 (1961)

27. Jussawalla, D.J.: Bombay Hosp. J. 2, 166-17o (196o)

28. Kirk, E.: J. Gerontol. 3, 215 (1948)

29. Korst, R., Johnson, F., Frenkel, P. und Challener, L.: Cancer Chemother. Rep. 7, 1-12 (196o)

3o. Kühböck, J. Reimer, E.E. und Stoiber, T.: Arzneim.-Forsch. 11, 196-199 (1961)

31. Kvorning, S.A.: Acta dermat. venerol. 32, Suppl. 29, 2o1-2o3 (1952)

32. Kvorning, S.A. und Kirk, E.: J. of Geront. 4, 113 (1949)

33. Kvorning, S.A.: Acta pharmacol. et toxicol. 5, 248, 262, 383 (1949); 6, 2o (195o)

34. Matthias, J.Q., Misiewicz, J.J. und Scott, R.B.: Brit. Med. J. 196o, 1837-184o

35. Miescher, G. und Schönberg, A.: Bull. Schweiz. Akad. d. Wiss. 1, 1o1 (1944)

36. Nexmand, P.H.: Acta dermat.-venerol. 25, 275 (1944)

37. Nicolaides, N., Nicolas, N. und Rothman, S.: J. Invest. Dermat. 21, 467 (1953)

38. Nuvolone, U., Casagrande, A. und Uglietti, A.: Arch. Zilliken (it.) 9, 9-17 (1964)

39. Pachur, R.: Arch, f. Dermat. u. Syph. 162, 253 (193o)

4o. Perutz, A. und Lustig, B.: Biochem. Z. 249, 37o (1932)

41. Pietro di, S.: Minerva med. 5o, 345o-3454 (1959)

42. Pritschard, J.E., Edwards, L.D. und Christian, J.E.: J. Amer. Pharm. A. 28, 546 (1949)

43. Reeve, T.S.: Med. J. Australia 1961, 686-689

44. Reiss, F. und Gellis, S.: J. Invest, Dermat. 12, 159 (1949)

45. Ringelmann,U.: Inaug. Diss. Med. Akad. Düsseldorf 1963

46. Rothman, S. und Schaaf, F.: Jadassohns Hdbch. I. 161 (1929)

47. Rothman, S.: Physiology and Biochemistry of the skin Univ. of Chicago Press 1954

48. Russo, A.G. und Levinton, M.L.: Prensa Medica (Argent.) 8, 2810-2814 (1961)

49. Scharenberg, P. und Kapischke, F.: Münch. Med. Wchschr. 104, 134-138 (1962)

50. Schüller, H.: Med. Welt 1962, 307-309

51. Schur, H. und Goldfarb, L.: I. Wien. klin. Wchschr. 1255 (1927)

52. Stoll, B. A. und Matar, J.H.: Brit. Med. J. 1961 II, 283-286

53. Stüttgen, G.: Die normale und path. Physiologie d. Haut Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart 1965

54. Surholt, K.H.: Inaug. Diss. Erlangen 1964

55. Wall, R.L. und Conrad, F.G.: Arch. of Int. Med. 108, 456-482 (1961)

56. Wennemann, J. und Haering, M.: III. Internat. Kongr. Chemother. 1963 Stuttgt. Verhandl. Band. II, 1164-1169 (Thieme 1964)

57. Wheatly, V.R.: Biochem. J. 53, 437 (1953)

58. Wilmanns, H., Graul, E.H., Hundeshagen, H. u. Arnold H.: Acta. Un. int. Cancer. 2o, 276-278 (1964)

59. Zehender, F. und Dünner, M.: Dermatol. (Basel) 93, 355 (1946)

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, mich bei Herrn Prof. Dr. N. H e n n i n g für die freundliche Überlassung von Thema und Arbeitsplatz sowie für die Übernahme des Referats zu bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. W ü s t für die stets bereitwillig gewährte Beratung und Unterstützung.

Lebenslauf

Ich wurde am 21.1.194o in Nürnberg als erstes Kind des Obersekretärs Franz Weidner und seiner Ehefrau Carolina, geb.Göldel, geboren und röm.kath. getauft. Im Jahre 1944 wurde meine Familie von Nürnberg nach Stadtsteinach/Ofr. evakuiert, wo ich von 1946 bis 195o die Volksschule besuchte. Von 195o bis 1959 besuchte ich die Oberrealschule in Kulmbach, wo ich auch die Reifeprüfung ablegte.

Vom Wintersemester 1959/6o bis zum Sommersemester 1964 war ich an der Universität Erlangen-Nürnberg immatrikuliert und für das Studium der Zahnmedizin eingeschrieben. Die zahnärztliche Vorprüfung legte ich am Ende des Wintersemesters 1962/63 ab.

Am 12.April 1965 erhielt ich nach bestandenem Staatsexamen in Erlangen die zahnärztliche Approbation.

Seit Mai 1965 bin ich als Assistent an der hiesigen Universitäts-Kieferklinik beschäftigt.

Offset-Fotodruck
- W. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -

Offset - Fotodruck

– W. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 –